

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-026977

(43)Date of publication of application : 30.01.1996

(51)Int.Cl.

A61K 9/50  
A61K 9/30

(21)Application number : 06-165675

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 19.07.1994

(72)Inventor : HIRAKAWA YOSHIYUKI  
ISHIBASHI TAKASHI  
YAMADA TOSHIYASU  
FUJIMURA MASASHI

## (54) ELUTION-CONTROLLED TYPE ORAL PREPARATION

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an elution-controlled type oral preparation which can rapidly elute out the drug components at a previously set time or pH.

CONSTITUTION: This oral preparation is produced by coating the core including the drug components with a mixture of a water-insoluble coating material and an enteric coating material (the mixture between acrylic polymers are excluded). This preparation can rapidly elute out the drug components in digestive tracts of a relatively high pH such as in the downstream area of small intestine or in large intestine or after the passage of a desired time, thus the drug components can be selectively transported to the area from the lower part of small intestine to large intestine.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-26977

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

A 61 K 9/50  
9/30

識別記号 庁内整理番号

J

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数11 ○L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平6-165675

(22) 出願日 平成6年(1994)7月19日

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 平川 善行

兵庫県神戸市東灘区向洋町中1-4-130  
-102

(72) 発明者 石橋 隆

大阪府堺市長曾根町545-33

(72) 発明者 山田 年恭

大阪府寝屋川市大字打上639-1

(72) 発明者 藤村 正志

兵庫県神戸市灘区原田通2-2-12

(74) 代理人 弁理士 畑浦 駿夫

(54) 【発明の名称】 溶出制御型経口製剤

(57) 【要約】

【目的】 予め設定した時間、または予め設定したpHで薬物を急速に溶出する経口投与用製剤を提供しようとするものである。

【構成】 薬物含有芯物質が、水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の混合物（但し、アクリル酸系ポリマー同士の混合物を除く）からなる溶出制御膜で被覆された溶出制御型経口製剤。

【効果】 本発明の製剤は、小腸下部や大腸等のpHが比較的高い消化管下部で薬物を急速に溶出し、また所望の時間経過後に薬物の溶出を開始できるので、小腸下部から大腸に選択的に薬物を送達できるという特徴を有する。

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物含有芯物質が、水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の混合物（但し、アクリル酸系ポリマー同士の混合物を除く）からなる溶出制御膜で被覆された溶出制御型経口製剤。

【請求項2】 溶出制御膜は、所望の時間経過後に薬物を溶出するよう薬物含有芯物質に対する被覆率が調整されているか、又は所望のpHで薬物を溶出するよう水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率が調整されているか、或いは該被覆率と該配合比率の両方が調整されることにより、所望の部位で薬物溶出可能に調整される請求項1記載の製剤。

【請求項3】 溶出制御膜は、所望の部位で薬物を溶出するよう、薬物含有芯物質に対する被覆率と水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率の両方が調整されてなる請求項1記載の製剤。

【請求項4】 溶出制御膜は、所望の時間経過後に薬物を溶出するよう、薬物含有芯物質に対する被覆率が調整されてなる請求項1記載の製剤。

【請求項5】 溶出制御膜は、所望のpHで薬物を溶出するよう水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率が調整されてなる請求項1記載の製剤。

【請求項6】 水不溶性皮膜剤が水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体及び水不溶性アクリル酸系ポリマーから選ばれる1種又は2種以上であり、腸溶性皮膜剤が腸溶性セルロース誘導体、腸溶性のデンプンもしくは糖類誘導体、腸溶性天然高分子化合物、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体、腸溶性マレイン酸系ポリマー及び腸溶性アクリル酸系ポリマーから選ばれる1種又は2種以上である請求項1、2、3、4又は5記載の製剤。

【請求項7】 水不溶性皮膜剤が水不溶性セルロース誘導体及び水不溶性アクリル酸系ポリマーから選ばれる1種又は2種以上であり、腸溶性皮膜剤が腸溶性セルロース誘導体、腸溶性天然高分子化合物、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体及び腸溶性アクリル酸系ポリマーから選ばれる1種又は2種以上である請求項1、2、3、4又は5記載の製剤。

【請求項8】 水不溶性皮膜剤が水不溶性セルロース誘導体及び水不溶性アクリル酸系ポリマーから選ばれる1種又は2種以上であり、腸溶性皮膜剤が腸溶性セルロース誘導体及び腸溶性アクリル酸系ポリマーから選ばれる1種又は2種以上である請求項1、2、3、4又は5記載の製剤。

【請求項9】 水不溶性皮膜剤がエチルセルロースであり、腸溶性皮膜剤が腸溶性セルロース誘導体又は腸溶性アクリル酸系ポリマーである請求項1、2、3、4又は5記載の製剤。

【請求項10】 水不溶性皮膜剤がアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル

アンモニウムエチル共重合体であり、腸溶性皮膜剤が腸溶性セルロース誘導体である請求項1、2、3、4又は5記載の製剤。

【請求項11】 水不溶性皮膜剤がエチルセルロースであり、腸溶性皮膜剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体又はメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体である請求項1、2、3、4又は5記載の製剤。

## 10 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規溶出制御型経口製剤に関し、詳しくは薬物を消化管内の所望する部位において急速に溶出する製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 薬物療法において、(1)潰瘍性大腸炎のような大腸内炎症性疾患に対する局所療法や(2)小腸内で化学分解や酵素分解を受けやすいペプチド性薬物の経口投与療法等の分野では、小腸下部から大腸に選択的に薬物を送達することが望まれる。このため近年様々な実験が行われているが、小腸下部から大腸に薬物を選択的に送達するためには、ヒトの消化管内の物理的、生理的環境および製剤の消化管内移動時間を考慮した製剤設計が必要となる。

【0003】 例えれば、これまでの腸溶性製剤や徐放性製剤ではこのような視点からの製剤設計がなされていないため、前者の製剤は胃内での薬物溶出は効果的に抑制するが小腸上部で薬物が急速に溶出され、薬物の大部分が吸収ないし分解されてしまうため、大腸には到達しない。また後者の製剤は持続的に薬物が溶出されるため、製剤が胃、小腸を通過する間にかなりの薬物が溶出されるという問題があった。

【0004】 また、アクリル酸系水不溶性ポリマーとアクリル酸系腸溶性ポリマーを組み合わせた放出制御膜を持つ製剤も知られている(特開平3-7238)が、この製剤は難持続性薬物の持続化を図るものであって、溶出開始時間及び溶出開始pHを制御するものではない。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、予め設定した時間、又は予め設定したpHで薬物を急速に溶出する製剤を提供しようとするものである。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、エチルセルロース等の水不溶性皮膜剤とpH約5~7で溶解する腸溶性皮膜剤の混合物で薬物を含有する芯物質を被覆した場合、その配合比率を種々変えた場合には、該混合膜は中性乃至弱アルカリ性域、とりわけpH7~8で微妙なpHの変化に応じて溶解性が変化すること、従って、胃や小腸上部では皮膜が溶解せず薬物を溶出しないが、小腸下部や大腸等のpHが比較的高い消化管下部で薬物

50

を急速に溶出することを見出し、また混合膜の芯物質に対する被覆率を種々変化させた場合には、その変化に応じて薬物溶出までの時間も変化することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】すなわち、本発明は薬物含有芯物質が、水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の混合物（但し、アクリル酸系ポリマー同士の混合物を除く）からなる溶出制御膜で被覆された溶出制御型経口製剤である。

【0008】更に詳しくは、該溶出制御膜は投与後一定時間、薬物を溶出しないように薬物含有芯物質に対する被覆率が調整されているか、又は所望のpHで薬物を溶出するように水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率を調整されてなる溶出制御型経口製剤である。

【0009】本発明において、水不溶性皮膜剤としては、製剤技術の分野で通常、水に溶解し難い皮膜剤として知られているものであれば、いずれも好適に用いることが出来、例えば、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体及び水不溶性アクリル酸系ポリマー等から選ばれる1種又は2種以上があげられる。

【0010】水不溶性セルロース誘導体の例としては、セルロースに含まれる水酸基の一部又は全部がエチル基で置換されたエチルセルロース等のセルロースエーテル、酢酸セルロース等のセルロースエステル等があげられ、水不溶性ビニル誘導体の例としては、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル等があげられる。

【0011】水不溶性アクリル酸系ポリマーの例としては、pH非依存性アクリル酸系ポリマーである、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットRS、オイドラギットRSL、ロームファーマ社製）、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットNE、ロームファーマ社製）等があげられる。

【0012】これらの内、好ましい水不溶性皮膜剤としては、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性アクリル酸系ポリマーがあげられ、とりわけ好ましくは、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体があげられる。

【0013】又、本発明における腸溶性皮膜剤としては、製剤技術の分野で通常、製剤の被覆に用いられるものであって、pH約5～7で溶解する皮膜剤があげられる。かかる皮膜剤としては、例えば、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性のデンプンもしくは糖類誘導体、腸溶性天然高分子化合物、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体、腸溶性マレイン酸系ポリマー及び腸溶性アクリル酸系ポリマー等から選ばれる1種又は2種以上があげられる。

【0014】腸溶性セルロース誘導体の例としては、セルロースもしくはその誘導体と有機酸とのエステルがあ

げられ、とりわけセルロースと酢酸、フタル酸、コハク酸、マレイン酸等とのエステルが好ましい。腸溶性セルロース誘導体の具体例としては、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースベンゾエートフタレート、メチルセルロースフタレート、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートマレエート、ヒドロキシエチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-L、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-M、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-H等）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリオキシエチルセルロースフタレート、セルロースプロピオネート、カルボキシメチルエチルセルロース等があげられる。

【0015】腸溶性のデンプンもしくは糖類誘導体の例としては、デンプンもしくは糖と有機酸とのエステルがあげられ、とりわけデンプンもしくは糖と酢酸、フタル酸、コハク酸、マレイン酸等とのエステルが好ましい。腸溶性のデンプンもしくは糖類誘導体の具体例としては、例えばスターチアセテートフタレート、アミロースアセートフタレート等があげられる。

【0016】腸溶性天然高分子化合物の例としては、シエラック等があげられる。

【0017】腸溶性ポリビニルアルコール誘導体の例としては、ポリビニルアルコールと有機酸とのエステルがあげられ、とりわけポリビニルアルコールと酢酸、フタル酸、コハク酸、マレイン酸等とのエステルが好ましい。腸溶性ポリビニルアルコール誘導体の具体例としては、例えばポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアルコールアセテートフタレート、ポリビニルプロピオネートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルアセタールサクシネート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート等があげられる。

【0018】腸溶性マレイン酸系ポリマーの例としては、無水マレイン酸とビニルモノマーとの共重合体があげられ、とりわけ無水マレイン酸とビニルアセテート、スチレン、ビニルメチルエーテル、アクリル酸もしくはそのエステルとの共重合体が好ましい。腸溶性マレイン酸系ポリマーの具体例としては、例えばビニルアセテート・マレイン酸共重合体、スチレン・マレイン酸共重合体、エチレン・スチレン・マレイン酸共重合体、アクリロニトリル・メチルアクリレート・マレイン酸共重合体、ブチルアクリレート・スチレン・マレイン酸共重合体等があげられる。

【0019】腸溶性アクリル酸系ポリマーの例としては、アクリル酸、メタアクリル酸もしくはそれらのエステル

との共重合体があげられる。腸溶性アクリル酸系ポリマーの例としては、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸・アクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギッドL100、オイドラギッドS、ロームファーマ社製）、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギッドL100-55、オイドラギッドL30D-55、ロームファーマ社製）、アクリル酸・アクリル酸ブチル共重合体等があげられる。

【0020】これらの内、好ましい腸溶性皮膜剤としては、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性天然高分子化合物、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体、腸溶性アクリル酸系ポリマー等があげられ、具体的には、腸溶性セルロース誘導体としては、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース等が、腸溶性天然高分子化合物としては、シェラック等が、腸溶性ポリビニルアルコール誘導体としては、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が、腸溶性アクリル酸系ポリマーとしては、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体等があ

げられる。

【0021】これらの内、更に好ましい腸溶性皮膜剤としては、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系ポリマーがあげられ、最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体等があげられる。

【0022】これらの各皮膜剤は、適宜組み合わせて使用することができ、水不溶性皮膜剤の1種又は2種以上を混合したものと、腸溶性皮膜剤の1種又は2種以上を混合したものを組み合わせて使用することができる。

【0023】これらの内、好ましい組合せとしては、前記の水不溶性皮膜剤において好ましいものとして列挙した皮膜剤と、前記の腸溶性皮膜剤において好ましいものとして列挙した皮膜剤との組合せがあげられ、とりわけ、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性アクリル酸系ポリマーの組合せ、水不溶性セルロース誘導体と腸溶性セルロース誘導体の組合せ、水不溶性アクリル酸系ポリマーと腸溶性セルロース誘導体の組合せが好ましい。

【0024】また、個別の組合せとして好ましいものを下記表1～2に示す。

【0025】

【表1】

例	水不溶性皮膜剤	腸溶性皮膜剤
1	エチルセルロース	セルロースアセテートフタレート
2	エチルセルロース	セルロースアセテートサクシネート
3	エチルセルロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
4	エチルセルロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
5	エチルセルロース	カルボキシメチルエチルセルロース
6	エチルセルロース	シェラック
7	エチルセルロース	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート
8	エチルセルロース	メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体
9	エチルセルロース	メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体

【0026】

【表2】

例	水不溶性皮膜剤	腸溶性皮膜剤
10	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	セルロースアセテートフタレート
11	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	セルロースアセテートサクシネート
12	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
13	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
14	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	カルボキシメチルエチルセルロース
15	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	シェラック
16	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート

【0027】これら水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率は9:1~1:9の範囲で、水不溶性皮膜剤及び腸溶性皮膜剤の種類により適宜選択することができ、好みの配合比率の例をあげるならば、例えば、エチルセルロースとオイドラギットL100では1:9~8:2、エチルセルロースとオイドラギットSでは1:9~4:6、オイドラギットRSとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-Mでは6:4~8:2、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート-Mでは6:4~8:2である。

【0028】上記の配合比率で混合された溶出制御膜は、薬物含有芯物質に対する被覆率を重量%で表した場合、約1~200%となるよう被覆することにより、投与から薬物を溶出するまでの時間を制御することができる。好みの被覆率は約2~100%、とりわけ好みの被覆率は約3~50%、極めて好みの被覆率は約5~30%、最も好みの被覆率は約5~15%である。

【0029】本発明の製剤においては、溶出制御膜における水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率を一定にした場合、芯物質に対する被覆率を上げることにより薬物溶出開始までの時間は長くなり、被覆率を下げることにより薬物溶出開始までの時間は短縮される。

【0030】また、溶出制御膜中の水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率をそれぞれ変動させることによ

り、薬物を溶出せしめるpHを変化させることができ、溶出制御膜の芯物質に対する被覆率を一定にした場合、溶出制御膜中の腸溶性皮膜剤の配合比率が大きくなれば、薬物の溶出開始pHは低くなり、水不溶性皮膜剤の配合比率が大きくなれば、薬物の溶出開始pHは高くなる。

【0031】このことをエチルセルロースとオイドラギットL100を例にとって説明すれば、両者の比が4:6であるとき、薬物はpH7.2において3時間以内に溶解し、比が5:5であるとき、薬物はpH7.5において3時間以内に溶解し、更に、比が6:4であるとき、薬物はpH8.0において3時間以内に溶解する。

【0032】即ち、腸溶性皮膜剤に対する水不溶性皮膜剤の配合比率を大きくすることにより薬物を3時間以内に溶出する溶液のpHは高くなっている。

【0033】従って、本発明の皮膜において、水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の最適な組合せ、最適な被覆率、及び最適な配合比率は、当業者であれば上記現象を基準として、極めて容易に見出すことができる。

【0034】更に本発明の製剤においては、皮膜中に種々の添加物を配合してもよく、かかる添加剤としてはコーティング助剤、着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑拌剤等も添加することが出来る。

【0035】コーティング助剤としては、例えば硬化油(商品名;K-3ワックス等、川研ファインケミカル社

製)、ステアリン酸(商品名; NAA-174等、日本油脂製)、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル(商品名; ノニオンS-154等、マツモト交商製)、ステアリン酸マグネシウム、セタノール(商品名; NAA-44等、日本油脂製)等があげられる。

【0036】着色剤としては、例えば食用色素、レーキ色素、カラメル、カロチン、アナット、コチニール、二酸化鉄等のほかレーキ色素とシロップを主体とした不透明着色剤オパラックス(OPALUX)等があり、具体的には食用赤色2号、3号、黄色4号、5号、緑色3号、青色1号、2号、紫1号等の食用アルミニウムレーキ、アナット(ベニノキ由来の天然色素)、カルミン(カルミン酸アルミニウム塩)、パールエッセンス(グアニンを主成分とする)等があげられる。

【0037】隠蔽剤としては、例えば二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、第二焼酸カルシウム、硫酸カルシウム等があげられ、可塑剤としては、例えばジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ブチルフタリルブチルグリコレート等のフタル酸誘導体のほか、シリコン油、トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等があげられる。

【0038】滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸マグネシウム、微粒子性酸化ケイ素、デンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ酸、酸化マグネシウム等があげられる。

【0039】これらの添加物の添加量や添加時期は、製剤技術の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何ら問題なく使用することができる。

【0040】本発明の製剤は、薬物を含む芯物質に、水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の溶液を噴霧し、ついで乾燥することにより製造することが出来る。

【0041】芯物質の調製は、粉末コーティングや造粒等の常法により実施することができ、粉末コーティングにより調製する場合は、不活性な担体に結合剤溶液を噴霧しつつ薬物(要すれば賦形剤、崩壊剤等、通常この分野で使用される各種製剤添加剤と共に)粉末を添加すればよい。

【0042】担体としては、例えば結晶乳糖、結晶セルロース、結晶塩化ナトリウム等の糖類もしくは無機塩の結晶、球形造粒物〔例えば結晶セルロールの球形造粒物(商品名; アビセルSP、旭化成製)、結晶セルロースと乳糖の球形造粒物(商品名; ノンパレルNP-5、同NP-7、フロイント社製)、精製白糖の球形造粒物(商品名; ノンパレルー103、フロイント社製)、乳糖と $\alpha$ 化デンプンの球形造粒物等〕があげられる。

【0043】結合剤としては例えば、庶糖、グルコース、ソルビトール等の小糖類もしくは糖アルコール類、デキストリン、アラビアゴム、トラガント、グアーガム、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、グルテン等の多糖類、メチルセルロース、エチルセルロ

ース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリエチレングリコール等の合成高分子等があげられる。

【0044】賦形剤としては例えばコーンスター、小麦デンプン、バレイショデンプン、乳糖、庶糖、グルコース、マンニトール等の糖類、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ホウ酸等があげられる。

【0045】崩壊剤としては例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスター、カルボキシメチルセルロースおよびそのカルシウム塩、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イオン交換樹脂、寒天末、結晶セルロース、 $\alpha$ -セルロース、架橋ゼラチン、架橋カゼイン等があげられる。

【0046】これら賦形剤、崩壊剤等の添加量や添加時期も、製剤技術の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何ら問題なく使用することができ、結合剤の濃度や使用する溶媒も製剤技術の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何ら問題なく使用することができる。

【0047】粉末コーティングは、担体を遠心流動造粒コーティング装置(CF)に入れ、薬物と添加物の混合末、もしくは薬物を散布しつつ任意の条件で結合剤溶液を噴霧し、上記薬物あるいは薬物と種々の配合剤を、予め混合もしくは順次担体の周囲に常法にしたがって、添加することにより好適に行うことが出来る。

【0048】造粒法によるときは、薬物と各種製剤添加剤を混合したのち、乾式ないし湿式造粒法等の常法により顆粒等、所望剤型に応じた形状に成形すればよく、例えば各成分を捏和した後、網式製粒機、円筒製粒機、トーネードミル、スクリュー造粒機、アレキサンダー・マシン等の押出造粒機にかけて顆粒とするか、或いは各成分を粉末のままブレンダー・グラニュレーター・ピン・グラニュレーター等の混合造粒機により顆粒としてもよい。更には回転するドラムないしパン中に各成分の粉体に結合剤溶液を噴霧して造粒するいわゆる転動造粒により顆粒を製してもよく、流動層乾燥機中で各成分を流动させつつ結合剤溶液を噴霧する流動層造粒法により実施することもできる。

【0049】ついで得られた芯物質への皮膜剤による被覆は、パンコーティング法や流動層コーティング法等フィルムコーティング法の常法により実施することができ、水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の溶液の溶媒としては、メチルアルコール、エチルアルコール、n-ブロピルアルコール、イソブロピルアルコール、n-ブタノール、2-メトキシエタノール(商品名; メチルセロソルブ、片山化学工業社製)、2-エトキシエタノール(商品名; セロソルブ、片山化学工業社製)等のアルコール

類、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクロロエチレン、1、1、1-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、酢酸メチルエスティル、酢酸エチルエスティル、酢酸ブチルエスティル等のエスティル類、イソプロピルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、水等があげられる。

【0050】これらの溶媒は、水不溶性皮膜剤、腸溶性皮膜剤のそれに応じて使用すればよく、2種以上を適宜配合して用いることもできる。この内、とりわけ好みの溶媒としては、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、ケトン類、水等があげられ、更に具体的には好みの溶媒としては、エタノール、ジクロロメタン、アセトン等があげられる。

【0051】かくして得られる本発明の製剤は、そのまま顆粒剤として用いることもできるが、打錠して錠剤とするか、カプセルに充填してカプセル剤とする他、種々の経口投与に適した剤形に成形することが出来る。

【0052】以下に本発明を実施例により更に詳細に説明する。

#### 【0053】

##### 【実施例】

###### 実施例1

###### (1) 芯物質の調製

遠心流動造粒コーティング装置(CF)を用いて、ノンパレル300gに結合剤溶液〔白糖を20%濃度含むエタノール-水(重量比=1:3)溶液〕を噴霧しつつ、テオフィリン450g、マンニット1400gの混合末を粉末コーティングし、テオフィリン含有顆粒を得た。

###### 【0054】(2) 溶出制御膜による被覆

エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットL100、ロームファーマ社製)を4種類の配合比(2:8、4:6、5:5、6:4)で混合し、5%濃度となるようにエタノールに溶解した溶液を、上記(1)で得たテオフィリン顆粒200gに噴霧し、芯物質に対する被覆率が5%となるように被覆することにより、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体の配合比が異なる4種類の製剤を得た。

###### 【0055】(3) 溶出試験

上記で得た製剤について、第十二改正日本薬局方の溶出試験第一液(pH1.2、以下第一液と称する)、同第二液(pH6.8、以下第二液と称する)及びリン酸緩衝液(pH7.2、pH7.5及びpH8.0)を行い、溶出液900ml、37℃、パドル回転数100r/minの条件下で溶出試験を行い、各液中での溶出挙動を観察した。

###### 【0056】(4) 結果及び考察

上記4種類の製剤の各溶液中における溶出挙動は図1～4に示す通りであり、図2～4からエチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットL100)の配合比が4:6、5:5、6:4の皮膜で被覆された本発明の製剤は、第一液及び第二液中では殆ど薬物を溶出しないが、3種類のリン酸緩衝液中では、溶出開始までの時間は異なるが、いずれも薬物を溶出していることがわかる。従って、これらの皮膜で被覆された製剤は、胃や小腸では薬物を溶出せず、小腸下部から大腸におけるpHの高い部位において薬物を溶出させることが可能であることがわかる。

【0057】また図1から、配合比が2:8の皮膜で被覆された本発明の製剤は、第一液中では殆ど薬物を溶出しないが、第二液及び3種類のリン酸緩衝液中では、溶出開始までの時間は異なるが、いずれも薬物を溶出しているので、この皮膜で被覆された製剤は、胃では薬物を溶出せず、小腸から大腸におけるpHの高い部位において薬物を溶出させることが可能であることがわかる。

###### 【0058】実施例2

###### (1) 溶出制御膜による被覆

エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットS、ロームファーマ社製)を2種類の配合比(1:9、2:8)で混合し、実施例1(2)と同様にして、実施例1(1)で得たテオフィリン顆粒に被覆率が5%となるように噴霧し、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体の配合比が異なる2種類の製剤を得た。

###### 【0059】(2) 溶出試験

上記で得た製剤について、実施例1(3)と同様にして、第一液、第二液及びリン酸緩衝液(pH7.2、pH7.5及びpH8.0)を用いて溶出試験を行い、各液中での溶出挙動を観察した。

###### 【0060】(3) 結果及び考察

上記2種類の製剤の各溶液中における溶出挙動は図5～6に示す通りであり、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットS)の配合比が1:9、2:8の皮膜で被覆された本発明の製剤は、第一液及び第二液中では殆ど薬物を溶出しないが、pHの高いリン酸緩衝液中では、一定時間の後、速やかに溶出していることがわかる。また図5と図6を比較すると、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体のうち、水不溶性皮膜剤であるエチルセルロースの配合比の大きい図6の方が、溶出開始までの時間も長くなることがわかる。このことから、本発明の製剤は、水不溶性皮膜剤と腸溶性皮膜剤の配合比率を調整することにより、胃や小腸上部では薬物を溶出せず、小腸下部や大腸等のpHが比較的高い消化管下部で薬物を急速に溶出する製剤とすることができる。

## 【0061】実施例3

## (1) 溶出制御膜による被覆

エチルセルロース13.5gとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットL100、ロームファーマ社製)31.5gをエタノールに溶解した溶液900gを、実施例1(1)で得たテオフィリン顆粒300gに対して被覆重量を調整しつつ噴霧し、芯物質に対する被覆率が2.5%、5%、7.5%、10%、12.5%、15%となるように被覆することにより、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体で被覆された被覆率の異なる6種類の製剤を得た。

## 【0062】(2) 溶出試験

上記で得た製剤について、実施例1(3)と同様にして、第二液を用いて溶出試験を行い、溶出挙動を観察した。

## 【0063】(3) 結果及び考察

上記各製剤の第二液中における溶出挙動は図7に示す通りであり、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットL100)の混合物でテオフィリン顆粒を被覆した本発明の製剤は、被覆率を大きくするにつれて、溶出開始後の薬物溶出速度をほとんど変えずに溶出開始までの時間を長くすることができるので、被覆率を調整することにより、小腸から大腸において所望の時間経過後に薬物を溶出する製剤とすることができます。

## 【0064】実施例4

## (1) 芯物質の調製

CFを用いて、ノンパレル2kgに結合剤溶液[白糖を25%濃度含むエタノールー水(重量比=1:3)溶液]を噴霧しつつ、インドメタシン50g、乳糖2.92kg、ステアリン酸カルシウム30gの混合末を粉末コーティングし、インドメタシン含有顆粒を得た。

## 【0065】(2) 溶出制御膜による被覆

エチルセルロース27gとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットL100、ロームファーマ社製)63gとを混合し、エタノールに溶解した溶液1.8kgを、上記(1)で得たインドメタシン顆粒300gにCFを用いて噴霧し、芯物質に対する被覆率が5%、10%、15%、20%、25%、30%となるように被覆することにより、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体で被覆された被覆率の異なる6種類の製剤を得た。

## 【0066】(3) 溶出試験

上記で得た製剤について、実施例1(3)と同様にして、第二液を用いて溶出試験を行い、溶出挙動を観察した。

## 【0067】(4) 結果及び考察

上記各製剤の第二液中における溶出挙動は図8に示す通りであり、エチルセルロースとメタアクリル酸・メタア

クリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットL100)の混合物でインドメタシン顆粒を被覆した本発明の製剤も、被覆率を大きくするにつれて、溶出開始後の薬物溶出速度をほとんど変えずに溶出開始までの時間を長くすることができるので、被覆率を調整することにより、小腸から大腸において所望の時間経過後に薬物を溶出する製剤とすることができます。

## 【0068】実施例5

## (1) 芯物質の調製

ワースター式流動層装置を用いて、セルフィア300gに対して、インドメタシン100g、白糖50g、水900gからなる懸濁液をコーティングし、インドメタシン細粒を得た。

## 【0069】(2) 溶出制御膜による被覆

エチルセルロース90gとメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体(商品名:オイドラギットL100、ロームファーマ社製)210gとを混合し、エタノールに溶解した溶液3kgを、上記(1)で得たインドメタシン細粒300gに対して、ワースター式流動層装置を用いてコーティングし、インドメタシン含有の球形細粒を得た。

## 【0070】実施例6

## (1) 溶出制御膜による被覆

アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリエチルアンモニウムエチル共重合体(商品名:オイドラギットRS、ロームファーマ社製)24gとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(商品名:AQOAT-MF、信越化学社製)6gをジクロロメタンーエタノール(重量比=1:1)

に溶解した溶液600gを、実施例1(1)で得たテオフィリン顆粒200gにCFを用いて噴霧し、芯物質に対する被覆率が2.5%、5%、10%、15%となるように被覆することにより、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリエチルアンモニウムエチル共重合体とヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートで被覆された被覆率の異なる4種類の製剤を得た。

## 【0071】(2) 溶出試験

上記で得た製剤について、実施例1(3)と同様にして、第二液を用いて溶出試験を行い、溶出挙動を観察した。

## 【0072】(3) 結果及び考察

各製剤の第二液中における溶出挙動は図9に示す通りであり、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリエチルアンモニウムエチル共重合体(商品名:オイドラギットRS)とヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(商品名: AQOAT-MF)の混合物でテオフィリン顆粒を被覆した本発明の製剤も、被覆率を大きくするにつれて、溶出開始後の薬物溶出速度をほとんど変えずに溶出開始まで

の時間を長くすることができるので、被覆率を調整することにより、小腸から大腸において所望の時間経過後に薬物を溶出する製剤とすることができる。

#### 【0073】

**【発明の効果】** 本発明の製剤は、小腸下部や大腸等のpHが比較的高い消化管下部で薬物を急速に溶出し、また所望の時間経過後に薬物の溶出を開始することができるので、小腸下部から大腸に選択的に薬物を送達することができ、大腸内疾患に対する局所療法や、小腸で分解を受けやすい薬物の経口投与療法等に有用な製剤である。

#### 【0074】

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】 エチルセルロース：オイドラギットL100=2:8で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす溶出試験液pHの影響を示す。

【図2】 エチルセルロース：オイドラギットL100=4:6で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす溶出試験液pHの影響を示す。

【図3】 エチルセルロース：オイドラギットL100=5:5で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす溶出試験液pHの影響を示す。

す溶出試験液pHの影響を示す。

【図4】 エチルセルロース：オイドラギットL100=6:4で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす溶出試験液pHの影響を示す。

【図5】 エチルセルロース：オイドラギットS=1:9で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす溶出試験液pHの影響を示す。

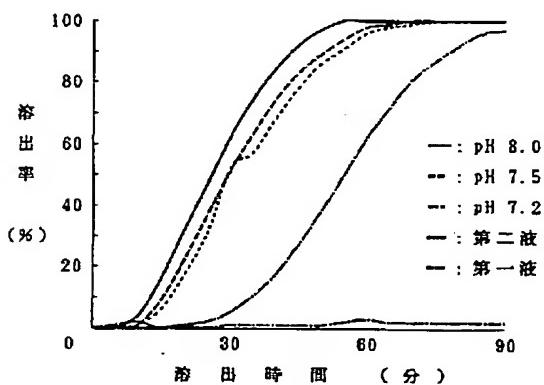
【図6】 エチルセルロース：オイドラギットS=2:8で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす溶出試験液pHの影響を示す。

【図7】 エチルセルロース：オイドラギットL100=3:7で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす被覆率の影響を示す。

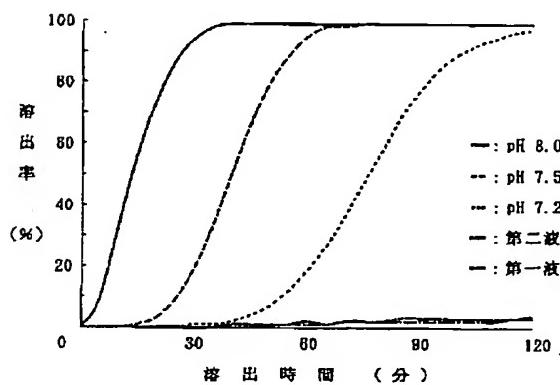
【図8】 エチルセルロース：オイドラギットL100=3:7で被覆したインドメタシン顆粒の溶出挙動に及ぼす被覆率の影響を示す。

【図9】 オイドラギットRS: AQOAT-MF=8:2で被覆したテオフィリン顆粒の溶出挙動に及ぼす被覆率の影響を示す。

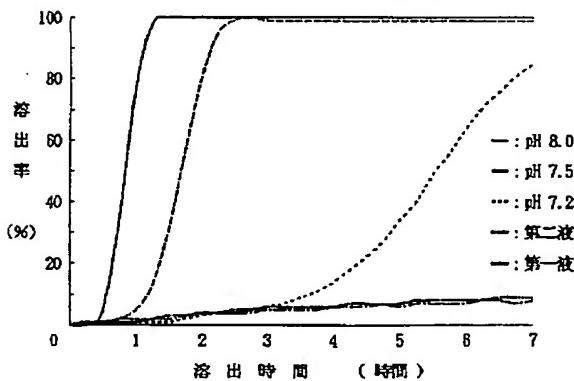
【図1】



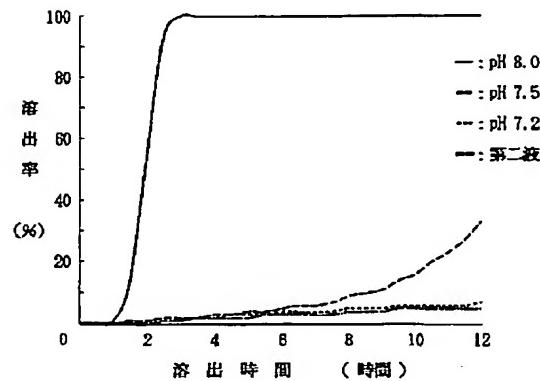
【図2】



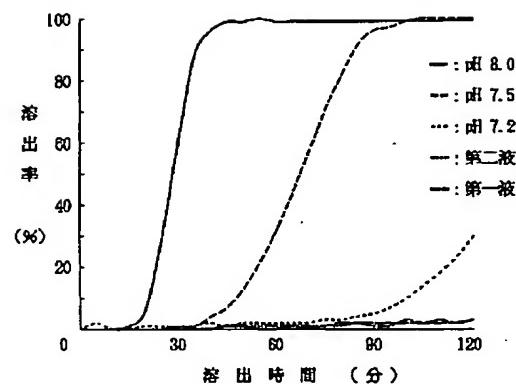
【図3】



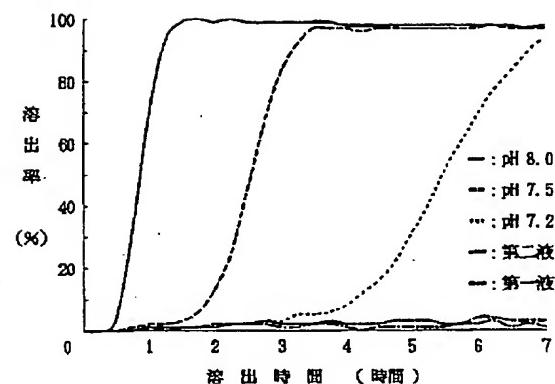
【図4】



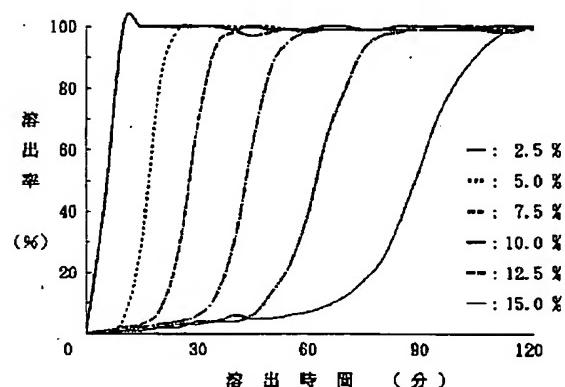
【図5】



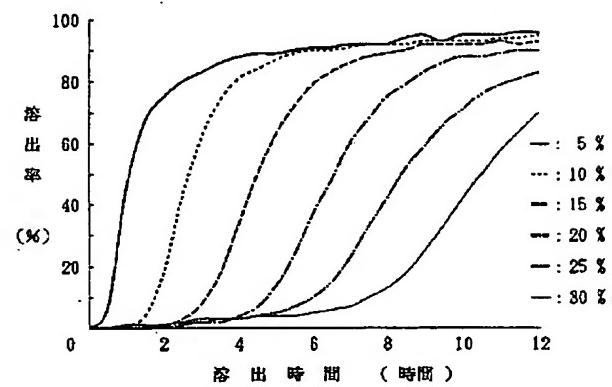
【図6】



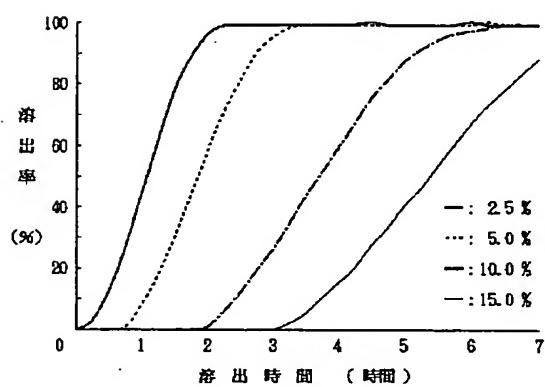
【図7】



【図8】



【図9】



\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

#### [0001]

[Industrial Application] This invention relates to the pharmaceutical preparation quickly eluted in the part to which it asks for a drug in an alimentary canal in detail about new elution control type oral pharmaceutical preparation.

#### [0002]

[Description of the Prior Art] In fields, such as an internal use therapy etc. of the peptide nature drug which is easy to receive chemical decomposition and zymolysis within the local remedy over an inflammatory disease in the large intestine like (1) ulcerative colitis, or (2) small intestines, in pharmacotherapy, to send a drug selectively to the large intestine from the small intestine lower part is desired. For this reason, although various experiments are conducted in recent years, in order to send a drug selectively to the large intestine from the small intestine lower part, physical and the dosage form design in consideration of physiological environment and the alimentary canal internal transmigration time of pharmaceutical preparation in a human alimentary canal are needed.

[0003] For example, in an old enteric coated preparation or sustained release drug, since it will be quickly eluted in a drug in the small intestine upper part although the former pharmaceutical preparation controls drug elution within the stomach effectively since the dosage form design from such a viewpoint is not made, and most drugs will be absorbed thru/or disassembled, the large intestine is not reached. Since it was continuously eluted in a drug, the latter pharmaceutical preparation had the problem that it was eluted in a remarkable drug, while pharmaceutical preparation passed the stomach and a small intestine.

[0004] pharmaceutical preparation with the discharging control film which combined acrylic acid series insoluble in water nature polymer and acrylic acid series enteric polymer is also known — \*\*\*\* (JP,3-7238,A) — this pharmaceutical preparation attains continuation-ization of a difficulty long drug thing, and does not control elution time of onset and elution start pH.

#### [0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention tends to provide the pharmaceutical preparation quickly eluted in a drug by the time set up beforehand or pH set up beforehand.

#### [0006]

[Means for Solving the Problem] When this invention persons cover a core substance containing a drug with a mixture of insoluble in water sex skin film agents, such as ethyl cellulose, and an enteric film forming agent dissolved by pH about 5-7, When various the rates of a compounding ratio are changed, as for this film mixture, according to change of neutrality thru/or a weak alkaline region, and pH delicate by pH 7-8, solubility should especially change. Therefore, although a coat does not dissolve and a drug is eluted in neither the stomach nor the small intestine upper part, it finds out that pH, such as the small intestine lower part and the large intestine, is quickly eluted in a drug in the comparatively high alimentary canal lower part, When changing various coverage to a core substance of film mixture, it finds out that time to drug elution also changes according to the change, and came to complete this invention.

[0007] That is, this invention is the elution control type oral pharmaceutical preparation covered with an elution control film in which a drug content core substance consists of a mixture (however, except for a mixture of acrylic acid series polymer) of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent.

[0008]This elution control film is elution control type oral pharmaceutical preparation which a rate of a compounding ratio of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent is adjusted, and becomes so that after-administration fixed time and a drug may not be eluted, coverage to a drug content core substance may be adjusted or a drug may be eluted by desired pH in detail.

[0009]If it is usually known for a field of pharmaceutical preparation art as an insoluble in water sex skin film agent in this invention as a film forming agent which is hard to dissolve in water, One sort which can use all conveniently, for example, is chosen from an insoluble in water nature cellulosic, an insoluble in water nature vinyl derivative, insoluble in water nature acrylic acid series polymer, etc., or two sorts or more are raised.

[0010]Cellulose ether, such as ethyl cellulose by which some or all of a hydroxyl group that is contained in cellulose was replaced by an ethyl group as an example of an insoluble in water nature cellulosic, Cellulose ester, such as cellulose acetate, etc. are raised and polyvinyl acetate, polyvinyl chloride, etc. are raised as an example of an insoluble in water nature vinyl derivative.

[0011]As an example of insoluble in water nature acrylic acid series polymer, A methylethyl acrylate-methacrylate methacrylic acid trimethylammonium ethyl chloride copolymer which is pH non-dependency acrylic acid series polymer. A trade name; OIDORAGITTO RS, OIDORAGITTO RSL, and (product [ for example, ] made by Ioam Pharma) methyl methacrylate ethyl acrylate copolymer (for example, a trade name; OIDORAGITTO NE, product made by Ioam Pharma) etc. are raised.

[0012]As a desirable insoluble in water sex skin film agent, among these, An insoluble in water nature cellulosic and insoluble in water nature acrylic acid series polymer are raised, and ethyl cellulose and a methylethyl acrylate-methacrylate methacrylic acid trimethylammonium ethyl chloride copolymer are especially raised preferably.

[0013]As an enteric film forming agent in this invention, a film forming agent which can be used for covering of pharmaceutical preparation and is usually dissolved by pH about 5-7 is raised in the field of pharmaceutical preparation art. As this film forming agent, one sort chosen from an enteric cellulosic, enteric starch or a sugars derivative, an enteric naturally-occurring-polymers compound, an enteric polyvinyl alcohol derivative, enteric maleic acid system polymer, enteric acrylic acid series polymer, etc. or two sorts or more are raised, for example.

[0014]As an example of an enteric cellulosic, ester of cellulose, or its derivative and organic acid is raised, and ester with cellulose, acetic acid, phthalic acid, succinic acid, maleic acid, etc. is especially preferred. As an example of an enteric cellulosic, cellulose acetate phthalate, Cellulose acetate succinate, cellulose benzoate phthalate, Methyl cellulose phthalate, ethyl-hydroxyethyl-cellulose phthalate, Cellulose acetate maleate, hydroxyethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (the hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate L.) The hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate M. Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, polyoxy ethyl cellulose phthalate and cellulose propionate, such as the hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate H, carboxy methyl ethyl cellulose, etc. are raised.

[0015]As enteric starch or an example of a sugars derivative, ester of starch or sugar, and organic acid is raised, and ester with starch or sugar and acetic acid, phthalic acid, succinic acid, maleic acid, etc. is especially preferred. As enteric starch or an example of a sugars derivative, starch acetate phthalate, amylose acetate phthalate, etc. are raised, for example.

[0016]A shellac etc. are raised as an example of an enteric naturally-occurring-polymers compound.

[0017]As an example of an enteric polyvinyl alcohol derivative, ester of polyvinyl alcohol and organic acid is raised and ester with polyvinyl alcohol, acetic acid, phthalic acid, succinic acid, maleic acid, etc. is especially preferred. As an example of an enteric polyvinyl alcohol derivative, For example, polyvinyl alcohol phthalate, polyvinyl alcohol acetate phthalate, Polyvinyl propionate phthalate, polyvinyl butyrate phthalate, polyvinyl-acetal phthalate, polyvinyl aceto acetal phthalate, polyvinyl aceto acetal succinate, polyvinyl-acetal diethylamino acetate, etc. are raised.

[0018]As an example of enteric maleic acid system polymer, a copolymer of a maleic anhydride and a vinyl monomer is raised and a maleic anhydride, vinyl acetate, styrene, vinylmethyl ether and acrylic acid, or a copolymer with the ester is especially preferred. As an example of enteric maleic acid system polymer, For example, a vinyl acetate maleic acid copolymer, a styrene maleic acid copolymer, an ethylene styrene maleic acid copolymer, an acrylonitrile methyl acrylate maleic acid copolymer, a butyl acrylate styrene maleic acid copolymer, etc. are raised.

[0019]As an example of enteric acrylic acid series polymer, acrylic acid, methacrylic acid, or a copolymer

with those ester is raised. As an example of enteric acrylic acid series polymer, a styrene acrylic acid copolymer, Acrylic acid and a methyl acrylate copolymer, methacrylic acid and a methyl acrylate copolymer, methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer (for example, trade name; OIDO — ragged — L100 and OIDO ragged S.) A product made by loam Pharma, methacrylic acid and an ethyl acrylate copolymer (for example, a trade name; OIDO ragged L100-55, OIDO ragged L30D-55, product made by loam Pharma), acrylic acid, a butyl acrylate copolymer, etc. are raised.

[0020]As a desirable enteric film forming agent, among these, They are raised by an enteric cellulosic, an enteric naturally-occurring-polymers compound, an enteric polyvinyl alcohol derivative, enteric acrylic acid series polymer, etc., and specifically, As an enteric cellulosic, cellulose acetate phthalate, Cellulose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, carboxy methyl ethyl cellulose, etc. as an enteric naturally-occurring-polymers compound, Polyvinyl-acetal diethylamino acetate etc. are raised as an enteric polyvinyl alcohol derivative, and a shellac etc. are raised for methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer, methacrylic acid, an ethyl acrylate copolymer, etc. as enteric acrylic acid series polymer.

[0021]As an among these still more desirable enteric film forming agent, An enteric cellulosic and enteric acrylic acid series polymer are raised, and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer, methacrylic acid, an ethyl acrylate copolymer, etc. are raised most preferably.

[0022]Each of these film forming agents can be used combining them suitably, and can be used combining what mixed one sort of an insoluble in water sex skin film agent, or two sorts or more, and a thing which mixed one sort of an enteric film forming agent, or two sorts or more.

[0023]A film forming agent enumerated as a desirable thing in the aforementioned insoluble in water sex skin film agent as desirable combination among these, Combination with a film forming agent enumerated as a desirable thing in the aforementioned enteric film forming agent is raised, Combination of an insoluble in water nature cellulosic, combination of enteric acrylic acid series polymer and an insoluble in water nature cellulosic, and an enteric cellulosic and combination of insoluble in water nature acrylic acid series polymer and an enteric cellulosic are especially preferred.

[0024]A thing desirable as individual combination is shown in the following tables 1-2.

[0025]

[Table 1]

例	水不溶性皮膜剤	腸溶性皮膜剤
1	エチルセルロース	セルロースアセテートフタレート
2	エチルセルロース	セルロースアセテートサクシネート
3	エチルセルロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート
4	エチルセルロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート
5	エチルセルロース	カルボキシメチルエチルセルロース
6	エチルセルロース	シェラック
7	エチルセルロース	ポリビニルアセタールジエチルアミノ アセテート
8	エチルセルロース	メタアクリル酸・メタアクリル酸メチ ル共重合体
9	エチルセルロース	メタアクリル酸・アクリル酸エチル共 重合体

[0026]

[Table 2]

例	水不溶性皮膜剤	腸溶性皮膜剤
10	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	セルロースアセテートフタレート
11	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	セルロースアセテートサクシネート
12	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
13	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
14	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	カルボキシメチルエチルセルロース
15	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	シェラック
16	アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート

[0027]The ranges of the rate of a compounding ratio of these insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent are 9:1-1:9. If it can choose suitably according to the kind of an insoluble in water sex skin film agent and enteric film forming agent and the example of the desirable rate of a compounding ratio is given, For example, In ethyl cellulose and OIDORAGITTO L100, one: 9-8: In 2, ethyl cellulose, and OIDORAGITTO S, one: In 9-4:6, OIDORAGITTO RS, and the hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate M, it is 6:4-8:2 at 6:4-8:2, ethyl cellulose, and the hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate M.

[0028]The elution control film mixed at the above-mentioned rate of a compounding ratio can control time until a drug is eluted from administration by covering so that it may become about 1 to 200%, when the coverage to a drug content core substance is expressed with weight %. As for especially desirable coverage, the most desirable coverage of very desirable coverage is [desirable coverage] about 5 to 15% about 5 to 30% about 3 to 50% about 2 to 100%.

[0029]In the pharmaceutical preparation of this invention, when the rate of a compounding ratio of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent in an elution control film is fixed, by raising the coverage to a core substance, the time to a drug elution start becomes long, and the time to a drug elution start is shortened by lowering coverage.

[0030]By fluctuating the rate of a compounding ratio of the insoluble in water sex skin film agent in an elution control film, and an enteric film forming agent, respectively, If elution start pH of a drug will become low if the rate of a compounding ratio of the enteric film forming agent in an elution control film becomes large and the rate of a compounding ratio of an insoluble in water sex skin film agent becomes large when pH which makes it a drug eluted can be changed and coverage to the core substance of an elution control film is fixed, elution start pH of a drug will become high.

[0031]If this is explained taking the case of ethyl cellulose and OIDORAGITTO L100, When both ratio is 4:6, a drug dissolves within 3 hours in pH 7.2, when a ratio is 5:5, a drug dissolves within 3 hours in pH 7.5, and

further, when a ratio is 6:4, a drug dissolves within 3 hours in pH 8.0.

[0032]That is, the pH of the solution eluted within 3 hours in a drug is high by enlarging the rate of a compounding ratio of the insoluble in water sex skin film agent to an enteric film forming agent.

[0033]Therefore, in the coat of this invention, the optimal combination of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent, the optimal coverage, and the optimal rate of a compounding ratio can be found out very easily on the basis of the above-mentioned phenomenon, if it is a person skilled in the art.

[0034]In the pharmaceutical preparation of this invention, various additives may be blended into a coat and a coating auxiliary agent, colorant, a masking reagent, a plasticizer, a \*\*\*\* agent, etc. can be added as this additive agent.

[0035]As a coating auxiliary agent, it is hydrogenated oil (trade name; K-3 wax etc.), for example. The Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd. make, stearic acid (trade name; NAA-174 etc.) The Nippon Oil & Fats make, calcium stearate, poloxyl (trade name; Nonion S-154 grade, the Matsumoto Trading make), magnesium stearate, cetanol (trade name; NAA-44 grade, the Nippon Oil & Fats make), etc. are raised.

[0036]As colorant, for example A food color, rake coloring matter, caramel, carotene, There are opaque colorant OPARAKKUSU (OPALUX) etc. which made the subject other rake coloring matter which is an annatto, cochineal, diacid-ized iron, etc., and syrup. Specifically, edible aluminium lakes, such as Food Red No.2, No. 3, the yellow No. 4, No. 5, the green No. 3, the blue No. 1, No. 2, and the purple No. 1, an annatto (natural coloring matter of annatto origin), carmine (aluminum carminate salt), pearl essence (let guanine be the main ingredients), etc. are raised.

[0037]As a masking reagent, they are raised by a titanium dioxide, precipitated calcium carbonate, calcium secondary phosphate, calcium sulfate, etc., for example, and as a plasticizer, For example, silicone oil, a triacetin, propylene glycol, a polyethylene glycol, etc. besides FURARU acid derivatives, such as diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl phthalyl butyl glycolate, are raised.

[0038]As a \*\*\*\* agent, magnesium stearate, talc, a synthetic magnesium silicate, particle nature silicon oxide, starch, sodium lauryl sulfate, boric acid, magnesium oxide, etc. are raised, for example.

[0039]The addition and addition stage of these additives can be used satisfactorily at all, if it is a range based on the knowledge regularly used in the field of pharmaceutical preparation art.

[0040]The pharmaceutical preparation of this invention can be manufactured by spraying the solution of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent on the core substance containing a drug, and subsequently drying to it.

[0041]The preparation of a core substance should just add drug (various pharmaceutical preparation additive agents which will usually be used in this field if it requires, such as excipient and disintegrator) powder, spraying a binding material solution on an inertness carrier, when it can carry out with conventional methods, such as powder coating and a granulation, and prepares by powder coating.

[0042]As a carrier, they are sugars, such as crystal milk sugar, crystalline cellulose, and rock salt-ized sodium, or a crystal of mineral salt, and a globular form granulation thing, for example. [For example, the globular form granulation thing of a crystal cell roll (trade name; Avicel SP, Asahi Chemical make), The globular form granulation thing (trade name; Nonpareil NP-5, the NP-7, product made by Freund) of crystalline cellulose and milk sugar, the globular form granulation thing (trade name; Nonpareil 103, product made by Freund) of purified sucrose, milk sugar, the globular form granulation thing of pregelatinized starch], etc. are raised.

[0043]As a binding material, for example, small sugars or sugar-alcohol, such as \*\*\*\*, glucose, and sorbitol, Dextrin, gum arabic, tragacanth, guar gum, a carrageenan, Polysaccharide, such as sodium alginate, gelatin, and gluten, methyl cellulose, Synthetic macromolecules, such as cellulosics, such as ethyl cellulose, carboxymethylcellulose sodium, and hydroxypropylmethylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, and a polyethylene glycol, etc. are raised.

[0044]As an excipient, sugars, such as cornstarch, wheat starch, potatostarch, milk sugar, \*\*\*\*, glucose, and mannitol, calcium sulfate, calcium phosphate, precipitated calcium carbonate, sodium chloride, boric acid, etc. are raised.

[0045]As disintegrator, for example, starch, hydroxypropyl starch, carboxymethyl cellulose, and its calcium salt, Low substitution degree hydroxypropylmethylcellulose, ion-exchange resin, agar pulveratum, crystalline cellulose, alpha cellulose, bridge construction gelatin, bridge construction casein, etc. are raised.

[0046]if it is a range based on the knowledge regularly used in the field of pharmaceutical preparation art, it

can be used satisfactorily at all, the concentration and the solvent to be used of a binding material are also a range based on the knowledge regularly used in the field of pharmaceutical preparation art, and the addition and addition stage of these excipients, disintegrator, etc. can also be used satisfactorily at all.

[0047] Powder coating puts a carrier in a centrifugal fluidized-bed-granulation coating device (CF), A binding material solution can be sprayed on arbitrary conditions, sprinkling the mixed end of a drug and an additive, or a drug, and the above-mentioned drug or a drug, and various combination drugs can be beforehand performed suitably mixing or by adding in accordance with a conventional method around a carrier one by one.

[0048] When based on a granulation method, after mixing various pharmaceutical preparation additive agents with a drug, with conventional methods, such as dry type thru/or wet granulation, granulation etc., After what is necessary's being just to fabricate in the shape according to a request pharmaceutical form and carrying out kneading of each ingredient, It applies to pellet mills, such as a grain machine made from a net type, a grain machine made from a cylinder, a tornado mill, a screw granulator, and an Alexander machine, and is considered as granulation, or is good also as granulation by mixing granulation machines, such as blender granulator and pin granulator, in each ingredient with powder. Granulation may be \*\*(ed) by what is called a rolling granulation that sprays and corns a binding material solution to the granular material of each ingredient the rotating drum thru/or in pan, and it can also carry out with the fluidized bed granulation method which sprays a binding material solution, making each ingredient flow in a fluidized bed drying machine.

[0049] Subsequently, covering by the film forming agent to the obtained core substance, Can carry out with conventional methods of the film coating method, such as the pan coating method and a fluid bed coating method, and as a solvent of the solution of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent, Methyl alcohol, ethyl alcohol, n-propyl alcohol, isopropyl alcohol, n-butanol and 2-methoxyethanol (trade name; — methyl cellosolve.) the Katayama Chemical, Inc. make and 2-ethoxyethanol (trade name; — cellosolve.) Alcohols, such as the Katayama Chemical, Inc. make, hexane, cyclohexane, Hydrocarbon, such as petroleum ether, petroleum benzine, ligroin, benzene, toluene, and xylene. Ketone, such as acetone and methyl ethyl ketone, dichloromethane, chloroform, Ether, such as ester species, such as halogenated hydrocarbon, such as a carbon tetrachloride, ethylene dichloride, trichloroethylene, 1 and 1, and 1-trichloroethane, acetic acid methyl ester, acetic acid ethyl ester, and acetic acid butylester, isopropyl ether, and dioxane, water, etc. are raised.

[0050] What is necessary is just to use these solvents according to each of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent, and they can blend two or more sorts suitably, and they can also be used for them. Among this, as an especially desirable solvent, alcohols, halogenated hydrocarbon, ketone, water, etc. are raised, and also ethanol, dichloromethane, acetone, etc. are concretely raised as a desirable solvent.

[0051] Although the pharmaceutical preparation of this invention obtained in this way can also be used as a granule as it is, tablet, and consider it as a tablet, or fill up a capsule, and it is considered as a capsule, and also it can be fabricated to dosage forms suitable for various internal use.

[0052] An example explains this invention still in detail below.

[0053]

[Example]

The preparation centrifugal fluidized-bed-granulation coating device (CF) of Example 1 (1) core substance is used, and it is a binding material solution to 300 g of Nonpareil. Spraying [the ethanol water (weight ratio =1:3) solution as for which a dark degree contains white soft sugar 20%], powder coating of the mixed end of 450 g of theophylline and the mannite 1400g was carried out, and theophylline content granulation was obtained.

[0054](2) Covering ethyl cellulose, and the methacrylic acid and the methyl methacrylate copolymer (trade name; OIDORAGITTO L100, product made by loam Pharma) by an elution control film are mixed with four kinds of compounding ratios (2:8, 4:6, 5:5, 6:4), By spraying the solution which dissolved in ethanol on the theophylline granulation 200g obtained above (1) so that it may become concentration 5%, and covering so that the coverage to a core substance may be 5%, The pharmaceutical preparation which is four kinds from which the compounding ratio of ethyl cellulose, and methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer differs was obtained.

[0055] About the pharmaceutical preparation obtained by the elution test above, (3) The first liquid of an

elution test of the twelfth amendment Pharmacopoeia of Japan (pH 1.2 and the first liquid of the following are called), Using the second liquid (pH 6.8 and the second liquid of the following are called), and a phosphate buffer solution (pH 7.2, pH 7.5, and pH 8.0), the elution test was done under with 900 ml of eluates, 37 \*\*, and a paddle number of rotations of 100 rpm conditions, and the elution action in the inside of each liquid was observed.

[0056](4) A result and the elution action in the consideration above-mentioned four kinds of each solution of pharmaceutical preparation are as being shown in drawing 1 – 4, The compounding ratio of ethyl cellulose, and methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer (trade name; OIDORAGITTO L100) the pharmaceutical preparation of this invention covered with the coat of 4:6, 5:5, and 6:4 from drawing 2 – 4, Although a drug is hardly eluted in the first liquid and the second liquid, although it differs, in three kinds of phosphate buffer solutions, as for the time to an elution start, it turns out that all are eluted in the drug. Therefore, the pharmaceutical preparation covered with these coats is understood that it is possible for a drug not to be eluted but to make a drug eluted in the part where pH in the large intestine is high from the small intestine lower part by the stomach or a small intestine.

[0057]Although the pharmaceutical preparation of this invention by which the compounding ratio was covered by the coat of 2:8 is hardly eluted in a drug in the first liquid from drawing 1, the time to an elution start differs in the second liquid and three kinds of phosphate buffer solutions, but. Since all are eluted in the drug, the pharmaceutical preparation covered with this coat is understood with the stomach that it is possible for a drug not to be eluted but to make a drug eluted in the part where pH in the large intestine is high from a small intestine.

[0058]covering ethyl cellulose by an example 2(1) elution control film, and methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer (trade name; OIDORAGITTO S.) Mix with two kinds of compounding ratios (1:9, 2:8), and the product made by loam Pharma is made to be the same as that of Example 1 (2), It sprayed so that coverage might be 5% at the theophylline granulation obtained in Example 1 (1), and the pharmaceutical preparation which is two kinds from which the compounding ratio of ethyl cellulose, and methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer differs was obtained.

[0059](2) About the pharmaceutical preparation obtained by the elution test above, like Example 1 (3), the elution test was done using the first liquid, the second liquid, and a phosphate buffer solution (pH 7.2, pH 7.5, and pH 8.0), and the elution action in the inside of each liquid was observed.

[0060](3) A result and the elution action in the consideration above-mentioned two kinds of each solution of pharmaceutical preparation are as being shown in drawing 5 – 6, The compounding ratio of ethyl cellulose, and methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer (trade name; OIDORAGITTO S) the pharmaceutical preparation of this invention covered with the coat of 1:9 and 2:8, Although a drug is hardly eluted in the first liquid and the second liquid, in a phosphate buffer solution with high pH, it turns out after fixed time that it is eluted promptly. When drawing 5 is compared with drawing 6, it turns out that the direction of drawing 6 with a large compounding ratio of ethyl cellulose and ethyl cellulose which is insoluble in water sex skin film agents among methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer becomes long also the time to an elution start. From this, by adjusting the rate of a compounding ratio of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent, the pharmaceutical preparation of this invention cannot be eluted in a drug, but can consider a drug as the pharmaceutical preparation to which it is eluted quickly in the stomach or the small intestine upper part in the alimentary canal lower part whose pH, such as the small intestine lower part and the large intestine, is comparatively high.

[0061]The solution 900g which dissolved 13.5 g of covering ethyl cellulose, and 31.5 g of the methacrylic acid and the methyl methacrylate copolymers (trade name; OIDORAGITTO L100, product made by loam Pharma) by an example 3(1) elution control film in ethanol, By spraying adjusting covering weight to the theophylline granulation 300g obtained in Example 1 (1), and covering so that the coverage to a core substance may be 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 12.5%, and 15%, Six kinds of pharmaceutical preparation in which the coverage covered with ethyl cellulose, and methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer differs were obtained.

[0062](2) About the pharmaceutical preparation obtained by the elution test above, like Example 1 (3), the elution test was done using the second liquid and the elution action was observed.

[0063](3) The elution action in a result and the second liquid of consideration above-mentioned each pharmaceutical preparation is as being shown in drawing 7, The pharmaceutical preparation of ethyl cellulose and this invention which covered theophylline granulation with the mixture of methacrylic acid and

a methyl methacrylate copolymer (trade name; OIDORAGITTO L100), Since time to an elution start can be lengthened without hardly changing the drug rate of dissolution after an elution start as coverage is enlarged, it can be considered as the pharmaceutical preparation eluted in a drug after desired time progress in the large intestine from a small intestine by adjusting coverage.

[0064]Preparation CF of Example 4 (1) core substance is used, and it is a binding material solution to 2 kg of Nonpareil. Spraying [the ethanol water (weight ratio =1:3) solution as for which a dark degree contains white soft sugar 25%], powder coating of the mixed end of 50 g of indomethacin, 2.92 kg of milk sugar, and the calcium stearate 30g was carried out, and indomethacin content granulation was obtained.

[0065](2) 63 g of methacrylic acid and methyl methacrylate copolymers (trade name; OIDORAGITTO L100, product made by loam Pharma) are mixed with 27 g of covering ethyl cellulose by an elution control film, By using and spraying CF on the indomethacin granulation 300g which obtained above (1) 1.8 kg of solutions which dissolved in ethanol, and covering so that the coverage to a core substance may be 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, and 30%, Six kinds of pharmaceutical preparation in which the coverage covered with ethyl cellulose, and methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer differs were obtained.

[0066](3) About the pharmaceutical preparation obtained by the elution test above, like Example 1 (3), the elution test was done using the second liquid and the elution action was observed.

[0067](4) The elution action in a result and the second liquid of consideration above-mentioned each pharmaceutical preparation is as being shown in drawing 8, The pharmaceutical preparation of ethyl cellulose and this invention which covered indomethacin granulation with the mixture of methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer (trade name; OIDORAGITTO L100), Since time to an elution start can be lengthened without hardly changing the drug rate of dissolution after an elution start as coverage is enlarged, it can be considered as the pharmaceutical preparation eluted in a drug after desired time progress in the large intestine from a small intestine by adjusting coverage.

[0068]The suspension which consists of 100 g of indomethacin, the white soft sugar 50g, and the water 900g was coated to 300 g of cell FIA using a preparation Wurster style fluidized bed apparatus of Example 5 (1) core substance, and the indomethacin fine grain was obtained.

[0069](2) 210 g of methacrylic acid and methyl methacrylate copolymers (trade name; OIDORAGITTO L100, product made by loam Pharma) are mixed with 90 g of covering ethyl cellulose by an elution control film, 3 kg of solutions which dissolved in ethanol were coated to the indomethacin fine grain 300g obtained above (1) using a Wurster style fluidized bed apparatus, and the globular form fine grain of indomethacin content was obtained.

[0070]the covering ethyl acrylate[ methyl] methacrylate methacrylic acid triethyl ammonium ethyl chloride copolymer (trade name; — OIDORAGITTO RS.) by an example 6(1) elution control film The product 24g made by loam Pharma, and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (trade name;) [ AQOAT-MF and ] The solution 600g which dissolved the Shin-etsu chemicals company make 6g in dichloromethanethanol (weight ratio =1:1), By using and spraying CF on the theophylline granulation 200g obtained in Example 1 (1), and covering so that the coverage to a core substance may be 2.5%, 5%, 10%, and 15%, Four kinds of pharmaceutical preparation in which the coverage covered with a methylethyl acrylatemethacrylate methacrylic acid triethyl ammonium ethyl chloride copolymer and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate differs were obtained.

[0071](2) About the pharmaceutical preparation obtained by the elution test above, like Example 1 (3), the elution test was done using the second liquid and the elution action was observed.

[0072](3) The elution action in a result and the second liquid of consideration each pharmaceutical preparation is as being shown in drawing 9, With a methylethyl acrylatemethacrylate methacrylic acid triethyl ammonium ethyl chloride copolymer (trade name; OIDORAGITTO RS) and the mixture of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (trade name; AQOAT-MF), theophylline granulation. Since the pharmaceutical preparation of covered this invention can also lengthen time to an elution start, without hardly changing the drug rate of dissolution after an elution start as it enlarges coverage, it can be considered as the pharmaceutical preparation eluted in a drug after desired time progress in the large intestine from a small intestine by adjusting coverage.

[0073]

[Effect of the Invention]Since the pharmaceutical preparation of this invention can be quickly eluted in a drug in the alimentary canal lower part whose pH, such as the small intestine lower part and the large intestine, is comparatively high and elution of a drug can be started after desired time progress, A drug can

be selectively sent to the large intestine from the small intestine lower part, and it is pharmaceutical preparation useful to the local remedy over the disease in the large intestine, the internal use therapy of the drug which is easy to receive decomposition by a small intestine, etc.  
[0074]

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

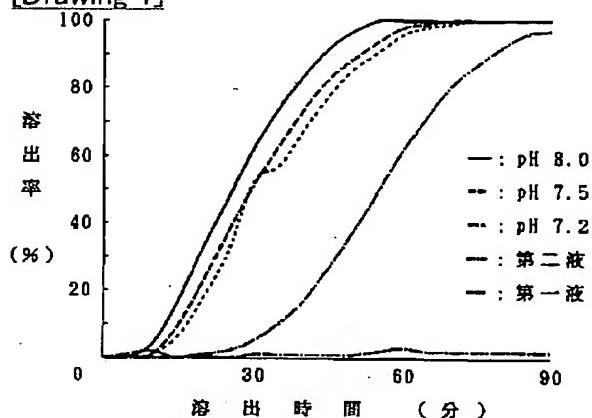
3. In the drawings, any words are not translated.

---

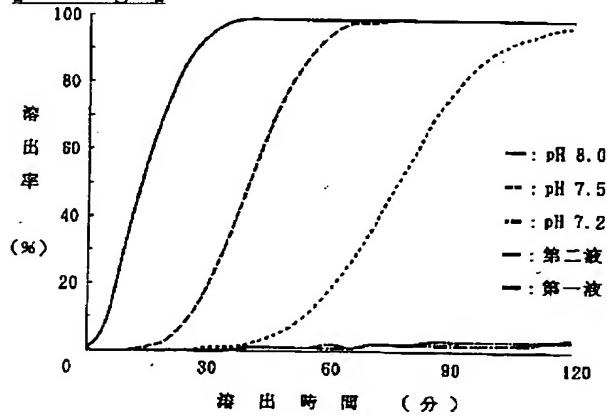
DRAWINGS

---

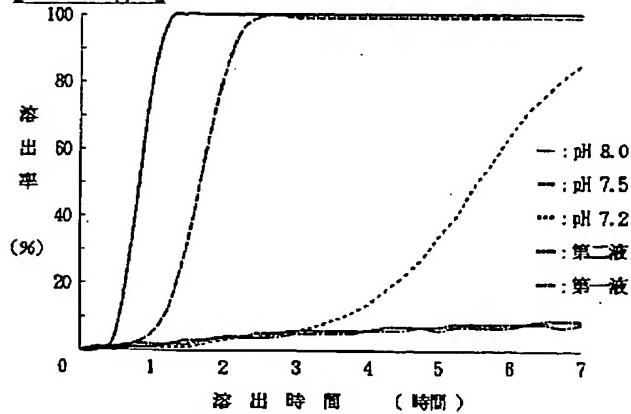
[Drawing 1]



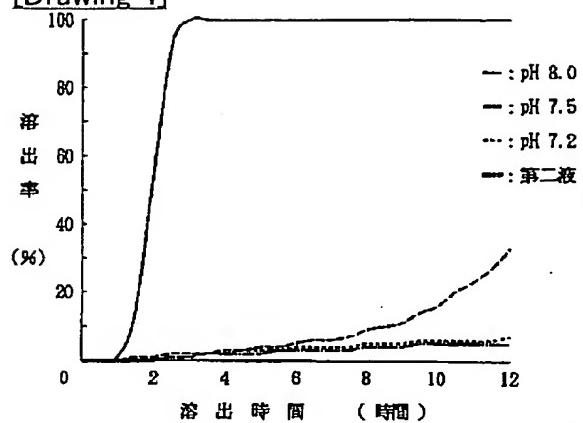
[Drawing 2]



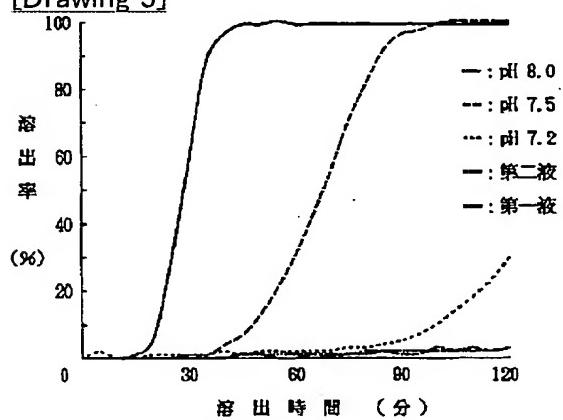
[Drawing 3]



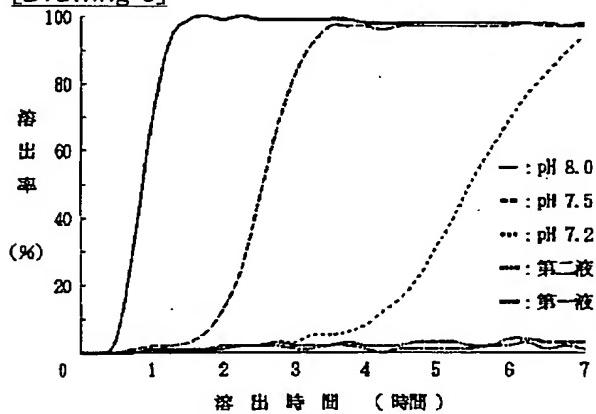
[Drawing 4]



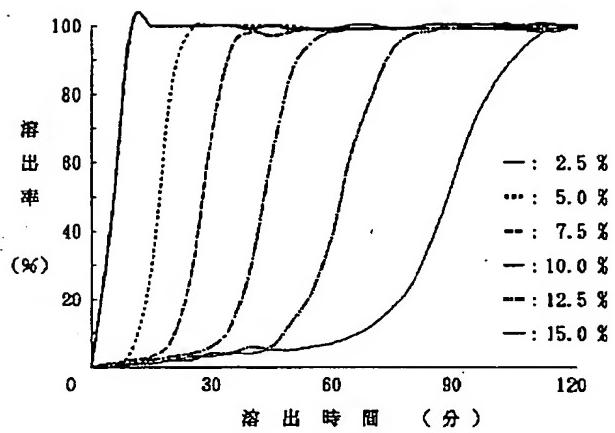
[Drawing 5]



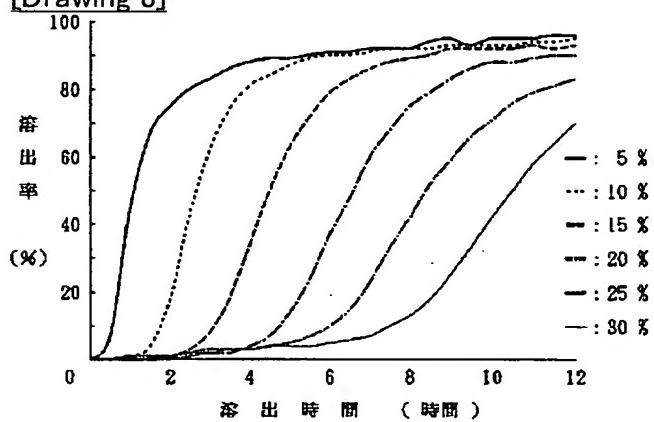
[Drawing 6]



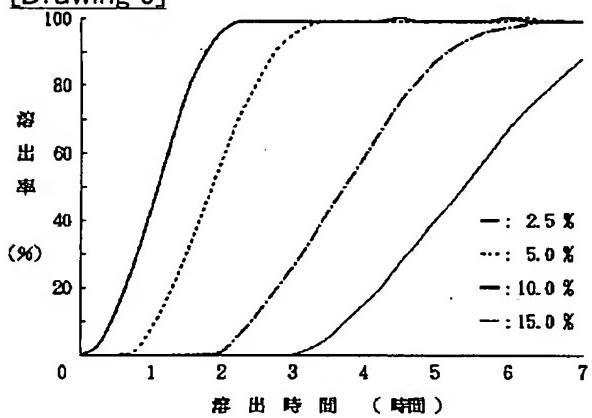
[Drawing 7]



[Drawing 8]



[Drawing 9]




---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## CLAIMS

---

[Claim(s)] :

[Claim 1] Elution control type oral pharmaceutical preparation by which a drug content core substance was covered by elution control film which consists of a mixture (however, except for a mixture of acrylic acid series polymer) of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent.

[Claim 2] An elution control film. [ whether coverage to a drug content core substance is adjusted so that a drug may be eluted after desired time progress, and ] Or the pharmaceutical preparation according to claim 1 which it comes to adjust by a desired part by adjusting a rate of a compounding ratio of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent, or adjusting both this coverage and this rate of a compounding ratio so that a drug may be eluted by desired pH so that drug elution is possible.

[Claim 3] The pharmaceutical preparation according to claim 1 in which it comes to adjust both rates of a compounding ratio of coverage and an insoluble in water sex skin film agent to a drug content core substance, and an enteric film forming agent so that an elution control film may be eluted in a drug by a desired part.

[Claim 4] The pharmaceutical preparation according to claim 1 in which it comes to adjust coverage to a drug content core substance so that an elution control film may be eluted in a drug after desired time progress.

[Claim 5] The pharmaceutical preparation according to claim 1 which a rate of a compounding ratio of an insoluble in water sex skin film agent and an enteric film forming agent is adjusted, and becomes so that an elution control film may be eluted in a drug by desired pH.

[Claim 6] An insoluble in water sex skin film agent is one sort chosen from an insoluble in water nature cellulosic, an insoluble in water nature vinyl derivative, and insoluble in water nature acrylic acid series polymer, or two sorts or more, An enteric film forming agent An enteric cellulosic, enteric starch, or a sugars derivative, The pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 which is one sort chosen from an enteric naturally-occurring-polymers compound, an enteric polyvinyl alcohol derivative, enteric maleic acid system polymer, and enteric acrylic acid series polymer, or two sorts or more.

[Claim 7] An insoluble in water sex skin film agent is one sort chosen from an insoluble in water nature cellulosic and insoluble in water nature acrylic acid series polymer, or two sorts or more, The pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 which is one sort as which an enteric film forming agent is chosen from an enteric cellulosic, an enteric naturally-occurring-polymers compound, an enteric polyvinyl alcohol derivative, and enteric acrylic acid series polymer, or two sorts or more.

[Claim 8] The pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 which an insoluble in water sex skin film agent is one sort chosen from an insoluble in water nature cellulosic and insoluble in water nature acrylic acid series polymer, or two sorts or more, and is one sort as which an enteric film forming agent is chosen from an enteric cellulosic and enteric acrylic acid series polymer, or two sorts or more.

[Claim 9] The pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 whose insoluble in water sex skin film agent is ethyl cellulose and whose enteric film forming agent is an enteric cellulosic or enteric acrylic acid series polymer.

[Claim 10] The pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 whose insoluble in water sex skin film agent is a methylethyl acrylate-methacrylate methacrylic acid trimethylammonium ethyl chloride copolymer and whose enteric film forming agent is an enteric cellulosic.

[Claim 11] The pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 whose insoluble in water sex

skin film agent is ethyl cellulose and whose enteric film forming agent is hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, methacrylic acid and a methyl methacrylate copolymer, or methacrylic acid and an ethyl acrylate copolymer.

---

[Translation done.]